



Cisplatin Plus Etoposide in the Adjuvant Treatment of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Adjuvan Tedavisinde Sisplatin ve Etoposid

KHDAK için Adjuvan Kemoterapi / Adjuvant Chemotherapy for NSLC

Erdem Çubukçu¹, Mustafa Canhoroz¹, Ömer Fatih Ölmez¹, Özkan Kanat¹, Ender Kurt¹, Muharrem Erol³, Sinem Çubukçu², Nadide Yorulmaz², Sami Bayram³, Turkan Evrensel¹, Osman Manavoğlu¹
¹Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, opere edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların adjuvan tedavisinde sisplatin ve etoposid (EP) kombinasyonunun etkinliği ve güvenilirliği araştırıldı. **Gereç ve Yöntem:** Merkezimizde KHDAK tanısıyla adjuvan tedavi alan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. **Bulgular:** 45 hasta değerlendirildi. Hastaliksiz sağkalım süresi 10 (1-114) ay ve ortalama genel sağkalım 18 (3-114) ay idi. **Tartışma:** Sınırlı deneyimize dayanarak, KHDAK' li hastalar için adjuvan tedavi olarak EP rejiminin etkin ve güvenilir olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri; Adjuvan Kemoterapi; Sisplatin

Abstract

Aim: In this study, the efficacy and safety of cisplatin and etoposide (PE) combination in the adjuvant treatment of patients with resected non-small cell lung cancer (NSCLC) was investigated. **Material and Method:** We retrospectively evaluated the medical charts of patients receiving adjuvant treatment for NSCLC at our center. **Results:** Forty-five patients were evaluated. The disease-free survival was 10 (1-114) months and the median overall survival was 18 (3-114) months. **Discussion:** Based on our limited experience, we concluded that PE regimen is safe and effective as adjuvant therapy for patients with NSCLC.

Keywords

Nonsmall Cell Lung Cancer; Adjuvant Chemotherapy; Cisplatin

DOI: 10.4328/JCAM.1469

Received: 11.12.2012 Accepted: 02.01.2013 Printed: 01.09.2014

J Clin Anal Med 2014;5(5): 414-6

Corresponding Author: Erdem Çubukçu, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

E-Mail: erdemcubukcu@uludag.edu.tr

Giriş

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin %75-80'inden sorumlu olup dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir [1]. KHDAK hastalarının yaklaşık üçte biri tanı anında erken evre olup bu hastalarda öncelikli tedavisi küratif cerrahidir [2]. Fakat evre I hastalıkta bile erken cerrahi tedaviye rağmen sistemik nüks oranlarının yüksek olması sebebiyle bu hastalarda ilave tedaviler gündeme gelmiştir [3]. Adjuvan tedavi olarak alkilleyici ajanların kullanılmasının KHDAK'de sağkalımı olumsuz etkilediği, sisplatin içeren rejimlerin istatistiki açıdan anlamlı olmasa da ölüm riskinde azalma sağladığı 1995 yılında yayınlanan bir meta-analizde bildirilmiştir [4]. Bu meta-analizden sonra, KHDAK'de adjuvan kemoterapinin etkinliğini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Uluslararası adjuvan akciğer çalışmasında (IALT) ilk defa cerrahi tedaviye kemoterapinin eklenmesinin faydası gösterilmiştir [5]. Yapılan çalışmalar sonrasında evre II ve evre IIIA hastalıkta adjuvan tedavi standart hale gelmiş olup evre IB hastalarda halen tartışmalıdır. Toksik etkilerinden çekinildiğinden, birçok merkez evre IB KHDAK hastalarında rutin olarak adjuvan kemoterapi uygulamamaktadır. Klinisyenler için bir diğer önemli sorun ise uygulanacak siklus sayısıdır. Önceki yıllarda adjuvan kemoterapi uygulayan farklı merkezlerde hastalar 3-6 siklus ile tedavi edilirken son yıllarda yapılan çalışmalar, dört siklus kemoterapinin yeterli olduğu ve artan siklus sayıları ile toksisitenin önemli bir sorun hale geldiği yönünde görüşler bildirmektedir [4,10,11].

Sisplatin ve etoposid (EP) kombinasyonunun KHDAK'li hastaların adjuvan tedavisinde etkinliği gösterilmiştir [5]. Kliniğimizde önceki yıllarda sık tercih edilen bir rejim olup son yıllarda yeni kuşak platin bazlı kombinasyonların kullanıma girmesiyle daha nadir olarak tercih edilmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde, KHDAK tanısıyla takip edilip adjuvan kemoterapi olarak sisplatin ve etoposid alan hastalarda rejiminin etkinliği ve uygulanabilirliği retrospektif olarak araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÜÜTF) Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2000-2011 yılları arasında KHDAK nedeniyle adjuvan kemoterapi olarak sisplatin ve etoposid rejimi uygulanan hastalara ait klinik bilgiler lokal etik kuruldan genel onam alınarak retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, tedavinin dozu, uygulama süresi, etkinliği ve yan etkileri ile ilgili bilgiler elde edildi. Cisplatin 60 mg/m² dozunda intravenöz (iv) olarak 1. gün ve etoposide 120 mg/m² dozunda 1-3. gün verildi. Kemoterapi öncesi dekzametazon 20 mg i.v. ve standart dozda i.v. 5-HT₃ antagonisti ile antiemetik premedikasyon yapıldı. Cisplatin öncesi 1000 ml izotonik + 20 mEq KCl + 8 mEq MgSO₄ 90 dakikada verildikten sonra, cisplatin 1000 ml izotonik içinde 4 saatte uygulandı. Cisplatin sonrası 1000 ml izotonik (1 saatte) + 20 mg furosemid i.v. + 25 gr mannitol i.v. verildi. Etoposide 500 ml izotonik içinde 45 dakikada uygulandı. Hastalar tedaviden sonraki üç gün boyunca oral 5-HT₃ antagonisti aldı. Tedavi 4 haftada bir verildi.

Evreleme TNM (primer tümör durumu, lenf nodu durumu, metastaz durumu) kriterlerine göre klinik, radyolojik ve bronkoskopik olarak yapıldı [6]. Toksikite değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre yapıldı [7]. Sağ kalım analizinde kaplan-meier yöntemi kullanıldı [8].

Bulgular

Çalışmaya 45 hasta alındı. Kırk beş hastanın 41'i erkek, 4'ü kadın olup ortalama yaşı 59 (39-80) idi. Hasta özellikleri tablo I' de özetlenmiştir. Altı olgu evre IB, 11 olgu evre II ve 18 olgu evre IIIA ve 10 tanesi evre IIIB idi.

Tablo 1. Hasta Özellikleri

Ortalama yaş	59 (39-80)
Erkek	41 (% 91,1)
Kadın	4 (% 8,9)
Evre	
1	6 (% 13,3)
2	11 (% 24,4)
3A	18 (% 40,0)
3B	10 (% 22,3)
Histoloji	
Yassı epitelyel	19 (% 42,2)
Adenokarsinom	25 (% 55,6)
Büyük hücreli	1 (% 2,2)

Toplam 156 siklus tedavi uygulandı. Olgulara uygulanan siklus sayıları Tablo II'de gösterilmiştir. On beş olgu 6 siklus tedavi aldı. Yirmi hastada (%51,4) grade 3-4 nötropeni, 3(%8.5) hastada febril nötropeni, 1 (%2.8) hastada grade 4 trombositopeni ve 3 (%8.5) hastada grade 3-4 anemi tesbit edildi. Dokuz olguda (%27.1) grade 1-2 periferik nöropati ve onbir olguda (%31.4) grade2 bulantı ve kusma gözlemlendi. Bir hastada 4. siklus ve 2 hastada da 5. kür sonrası grade 3 nefrotoksosite gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Tedaviye bağlı toksisiteler Tablo III' de özetlenmiştir.

Medyan takip süresi 19 ay olup; medyan hastalıksız sağ kalım 15 ay (3-110), medyan sağkalım 20 ay (5-118) , 1 yıllık ve 3 yıllık sağ kalım oranı sırasıyla % 73.3 ve % 42.8 olarak bulundu.

Tablo 2. Uygulanan kemoterapi siklus sayılarına göre olguların dağılımı

Siklus sayısı	Olgu sayısı	(%)
6	18	(% 40,0)
5	4	(% 8,9)
4	8	(% 17,8)
3	4	(% 8,9)
2	6	(% 13,3)
1	5	(% 2,2)

Tablo 3. Tedavi ilişkili toksisiteler

Grade 3-4	Hasta sayısı (%)
Nötropeni	7 (% 15,5)
Febril nötropeni	4 (% 8,8)
Anemi	9 (% 20)
Trombositopeni	6 (% 13,3)
Nefrotoksosite(2 (% 0,9)

Tartışma

KHDAK hastalarda adjuvan kemoterapinin faydası gösterilmiştir [9,10]. Özellikle sisplatin bazlı tedavilerde başarı oranı daha yüksek bulunmuştur. Tedavi genellikle tek ajan ilaçtan çok, uygun hastalarda kombinasyon tedavileri olarak uygulanmaktadır. Sisplatin-vinorelbin, sisplatin-vindesin, etoposid-sisplatin,

sisplatin-gemsitabin bunlardan bazılarıdır [11,12,15]. Bizim serimizde, medyan hastalıklı sağ kalım 15 ay (3-110), medyan sağkalım 20 ay(5-118) , 1 yıllık ve 3 yıllık sağ kalım oranı sırasıyla %73.3 ve %42.8 olarak bulundu. Bu konu ile ilgili daha yüksek hasta sayısına sahip (1867 hasta) IALT çalışmasında, tam rezeke edilebilen evre I,II ve IIIA KHDAK'lı hastalar yalnız cerrahi ya da cerrahiye takiben adjuvan kemoterapi kollarına randomize edilmiştir. Kemoterapi rejimi olarak sisplatin/etoposid, sisplatin/vinorelbin, sisplatin/vindesin ya da sisplatin/vinblastin rejimlerinden birisi kullanılmıştır. Bu çalışmada hastaların %49,3'ü sisplatin- etoposid kürü almıştı. Hastaların %76'sının planlanan tedaviyi alabildiği bu çalışmada hem progresyona kadar geçen zaman (HR: 0.83) hem de genel sağkalım (HR: 0.86) bakımından kemoterapi lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir [5]. Daha az sayıdaki hastayı dahil eden diğer bir çalışma Tsuchiya ve ark. tarafından yürütülmüştür [13]. Araştırmacılar, 62 adjuvan kemoterapi alan evre 1-3A küçük hücreli akciğer kanseri hastasında 4 kür EP rejimi ile 65 aylık takip sonrası 3 yıllık sağ kalım % 61 olarak bildirmişlerdir. Yeni jenerasyon rejimlerle yapılan büyük çaplı bir çalışma "Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)" çalışması olup, bu çalışmada Evre IB-IIIa KHDAK'lı 840 hasta yalnız cerrahi ya da cerrahiye takiben adjuvan 4 kür sisplatin/vinorelbin kemoterapisi almak üzere randomize edilmiştir. Median 70 aylık izlem sonucunda hem nüksüz sağkalım hem de genel sağkalım bakımından adjuvan kemoterapinin yararlı olduğu bildirilmiştir. Beş yıllık sağkalım adjuvan kemoterapi kolunda %8.6 oranında daha iyi bulunmuştur. Evrelere göre alt grup analizi yapıldığında yararın Evre IIA, IIB ve IIIA'da izlendiği, Evre IB'de ise yararlılığın kaybolduğu belirtilmiştir [14].

Hastalarımız EP tedavisini iyi tolere etmiştir. Yirmi hastada grade 3-4 nötropeyi saptanırken sadece 3 hasta da febril nötropeyi nedeni ile hastaneye yatırılarak tedavi edilmiştir. Kür sonrası nötropeyi gelişen hastalara sonraki kürlerde profilaktik Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) kullanılmıştır. Bir hastada 4. siklus ve 2 hasta da 5.siklus sonrası grade 3 nefrotoksisite gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Evre 3 hastaların büyük çoğunluğunun beş ve üstü siklus ile tedavi edildiği saptandı. Grade 3-4 toksisite ile ilerleyen siklus sayıları ile artış gösterdiği gözlemlendi. IALT çalışmasında kür alan 851 hastadan; beş kişi kemik iliği aplazisi, bir kişi böbrek yetmezliği, bir kişi de hiponatremi olmak üzere yedi hasta tedaviye ilişkili nedenlerle kaybedildi. Hastaların %22,6' sını bir adet grade 4 toksik etki yaşadığı ve sadece %17,5' sinde nötropeyi geliştiğini bildirmişlerdir [4]. Yeni jenerasyon kombinasyonları ile yapılan ANITA çalışmasında ise kemoterapi kolunda en sık (%84.6) izlenen toksisitenin grade 3-4 nötropeyi olduğu, ancak sadece %12.5 oranında hastada febril nötropeyi geliştiği rapor edilmiştir [14].

Sonuç

Büyük merkezli çalışmalar ve yapılan meta-analizler göstermiştir ki erken evre KHDAK'da adjuvan kemoterapi uygulamasının yararı aşırıdır. Eski jenerasyon ajanlarla elde edilen sonuçlar tatminkar olmasa da yeni jenerasyon ajanlarla yapılan çalışmalarda elde edilen belirgin sağkalım avantajı da dikkate alındığında 4 kür, platin-temelli, yeni jenerasyon ajanları içeren ikili kombinasyon rejimi tercih edilebilir. Ancak tedaviye karar verirken, toksisite ve yaşam kalitesi üzerine etkileri dikkate alınmalı ve

hastalar yan etki-etkinlik açısından bilgilendirilmelidir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2006;56(2):106-30.
2. Feld R, Rubinstein LV, Weisenberger TH. Sites of recurrence in resected stage I nonsmall cell lung cancer: A guide for future studies. J Clin Oncol 1984;2(12):1352-8.
3. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997;111(6):1710-7.
4. Non small-cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients 52 randomized clinical trials. Br Med J 1995;311(7010):889-909.
5. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. New Engl J Med 2004;350(4):351-60.
6. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2007;2(12):1067-77.
7. Sylvester R. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Controlled Clinical Trials 1980;1(3):276-77.
8. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc 1958;53:457-81.
9. Mineo TC, Ambrogi V, Corsaro V, Roselli M. Postoperative adjuvant therapy for stage IB nonsmall cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20(2):378-84.
10. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIa non small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95(19):1453-61.
11. Xu G, Rong T, Lin P. Adjuvant chemotherapy following radical surgery for non-small cell lung cancer: A randomized study on 70 patients. Chin Med J 2000;113(7):617-20.
12. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. Observation in resected non-small cell lung cancer. Intergroup JBR. 10. N Engl J Med 2005;352(25):2589-97.
13. Tsuchiya R, K Suzuki, Ichinose Y, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ishizuka N, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129(5):977-83.
14. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006;7(9):719-27.
15. Yaren A, Öztop İ. Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Adjuvan Kemoterapi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006;26:649-54.